

뇌졸중 후 섬망의 진단과 치료

연세대학교 의과대학 재활의학교실

김나영 · 김용욱

Diagnosis and Treatment of Post-Stroke Delirium

Na Young Kim, M.D. and Yong Wook Kim, M.D., Ph.D.

Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine

Delirium is an acute disturbance of consciousness and cognition with fluctuating course over a short period of time. Recognition of delirium in post-stroke patients is important because of its association with a longer stay in the hospital, a poor functional outcome, an increased risk of deteriorated cognition, and a higher mortality rate. It is occasionally under-recognized due to the fluctuating course and the neurological deficits that are caused by the stroke. Disturbance of several neurotransmitter systems including not only acetylcholine and dopamine but also serotonin, noradrenaline and gamma amino butyric acid have been implicated for the possible pathophysiology of delirium. Numerous potential precipitating and predisposing factors have been proposed such as comorbid condition, age, acute medical insults and environmental issues. In view of the complex multifactorial causes of delirium, multicomponent non-pharmacological approaches for risk factors are the most effective strategy for prevention of delirium. Preventive interventions such as frequent reorientation, early and recurrent mobilization, pain management, adequate nutrition and hydration, reducing sensory impairments, and ensuring proper sleep patterns have all been shown to reduce the incidence of delirium, regardless of the care environment. Pharmacologic interventions and physical restraints should be reserved for patients who are a threat to their own safety or the safety of others. This review describes epidemiology, pathophysiology, risk factors, diagnostic methods, and management of delirium in post-stroke patients. (*Brain & NeuroRehabilitation* 2015; 8: 59-64)

Key Words: delirium, stroke, treatment

서 론

섬망은 이미 이환되거나 진행 중인 치매로는 설명이 되지 않는 인지기능 또는 의식의 변화가 갑자기 나타나는 증상으로, 하루 중에도 증상의 호전과 악화가 변화되면서 나타날 수 있는 급성 혼돈 상태(acute confusional state)로 정의된다. 섬망은 뇌졸중 후 흔한 행동장애로 뇌졸중 후 환자의 36~50%에서 발생하는 것으로 보고되었다.^{1,2} 섬망은 과활동성, 저활동성, 그리고 혼합형의 세가지 양상으로 구분할 수 있으며,³ 대부분의 경우 신경정신병 증상 및 초조가 동반되는 과활동성으로 나타난다.⁴ 이러한 섬망은 대개 일과성으로 발생함에도 불구하고, 뇌졸중 후 환자의

회복을 저해하는 것으로 알려져 있다. 섬망은 일반적으로 노인환자에서 많이 발생하며 입원환자의 재원기간을 장기화시키고, 사망률을 높이며, 신체적 기능 및 인지 상태를 악화시키는 것으로 보고되었다.⁵ 이는 뇌졸중 환자에서도 동일한 영향을 미치는 것으로 알려져 있어, 뇌졸중 후 발생한 섬망은 사망률의 및 재원 기간을 증가시키며,⁶ 뇌졸중 후 치매의 발생과도 밀접한 관련이 있는 것으로 밝혀졌다.⁷

섬망의 치료는 다각적 접근법이 시도되고 있어 발생 빈도와 증상의 지속 시간은 감소시킬 수 있으나 증상의 정도 또는 재발률은 감소시키기 어려운 것으로 알려져 있다. 현재까지 가장 효과적인 섬망의 치료법은 많은 위험 요인이 있는 환자를 조기에 선별하여 빠른 치료적 접근을 시도하여 증상 발생을 예방하는 것이다.^{8,9} 이에 본 논문에서는 섬망의 병태생리 및 위험인자를 살펴보고 이를 바탕으로 한 진단 및 치료에 대해 알아보려고 한다.

Correspondence to: Yong Wook Kim, Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50, Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: 02-2228-3716, Fax: 02-363-2795
E-mail: ywkim1@yuhs.ac

본 론

1) 병태생리

섬망은 다양한 기전에 의해 발생하는 것으로, 전신적 질환 상태로 인해 정상적인 신경 조절 활동에 이상이 발생하여 유발되는 신경행동학적 증후군이라 할 수 있다. 이를 설명하기 위한 다양한 이론이 제시되고 있으나 이는 경쟁적이기 보다는 상호 보완적인 성격을 띠고 있다.¹⁰ 그 중 가장 중요한 원인으로 설명되는 것은 무스카린성 콜린신경계(muscarinic cholinergic system)의 활동성 저하이다.¹¹ 아세틸콜린은 각성, 주의력, 환각, 망상, 운동 활동성과 기억력에 관여하는 신경전달 물질로 항콜린성 약물 혹은 항콜린성 부작용을 가진 약물이 섬망을 촉발하는 것은 잘 알려져 있다.¹²⁻¹⁴ 도파민 또한 섬망과 관련된 신경전달물질로서, 도파민의 과분비 혹은 아세틸콜린 신경계와의 불균형이 섬망을 초래할 수 있으며,^{15,16} 이 밖에도 시상하부-뇌하수체-부신축의 비정상적 기능, 글루타메이트의 과분비, 세로토닌과 감마 아미노뷰티르산의 활동 증감으로 인한 불균형이 원인으로 제시되고 있다.^{17,18} 최근에는 앞에서 언급한 중추신경계 신경전달물질 체계의 교란 뿐만 아니라 말초에서 사이토카인 분비의 상향조절로 인해 혈액 뇌장벽의 투과성이 변화하며 신경 전달이 변경되는 것이 섬망과 관련이 있다는 이론도 설득력을 얻고 있다.^{19,20} 대뇌의 부분적 대사량 감소 및 혈류 저하로 인한 뇌기능 부전도 섬망의 원인으로 제시되고 있으며,²¹ 섬망환자의 뇌

양전자방출단층촬영검사 연구결과 전두엽과 두정엽에서의 혈류 감소가 관찰되었다.²²

2) 위험 인자

섬망의 위험인자는 소인적 요인과 촉진적 요인으로 구분할 수 있다(Table 1). 뇌졸중 환자에서 일반적으로 소인적 요인을 많이 갖고 있을수록 작은 수준의 자극에도 섬망이 쉽게 유발되며 대부분의 경우 다양한 요인에 의해 발생한다. 섬망의 중요한 소인적 요인으로는 치매 또는 인지기능 저하, 일상생활수행능력의 저하, 시야 장애, 알코올 오용의 과거력, 70세 이상의 고령 등을 들 수 있다.²³ 뇌졸중은 그 자체로 섬망의 위험인자로 작용하며, 뇌졸중 병변의 위치, 범위, 발병기전, 뇌졸중 후 뇌관류 저하 및 뇌부종의 정도와 흡인으로 인한 폐렴 등 뇌졸중 후 발생하는 내과적 합병증 등이 섬망의 발생과 연관이 있다.³ 섬망은 우측 뇌병변 환자에서 좌측 뇌병변 환자보다 발생 빈도가 높는데,^{24,25} 이는 우측 대뇌가 주의집중력 기능에 관여하는 것과 연관성이 있을 것으로 사료된다.²⁶ 뇌경색보다는 뇌출혈 환자에서, 뇌간 혹은 소뇌 뇌졸중 보다는 대뇌 반구에 발생한 뇌졸중에서 섬망의 빈도가 높고 정도가 심한 것으로 나타났다.⁴ 병변의 위치에 따른 임상 양상의 차이는 비특이적으로, 편측 혹은 양측 후뇌동맥 영역, 전뇌동맥 영역의 총 경색, 중뇌동맥 영역, 시상 및 속섬유막 무릎(genu of internal capsule) 등의 병변이 섬망과 관련이 있다고 보고되었다.^{4,27-31} 뇌졸중으로 인해 발생하는 운동기능 장애

Table 1. Risk (Predisposing, Precipitating, Drug-induced) Factors for Delirium

Predisposing factors	Precipitating factors	Delirium-inducing medications
Comorbidities	Acute insults	High risk
Alcoholism	Dehydration	Anticholinergics
Chronic pain	Fracture	Benzodiazepines
History of baseline lung, liver, kidney, heart or brain disease	Hypoxia	Dopamine agonists
Terminal illness	Infection	Meperidine (Demerol)
Demographic factors	Ischemia	Moderate to low risk
Age >65 yrs	Medications	Antibiotics
Male	Metabolic drangement	Anticonvulsants
Geriatric syndromes	Poor nutrition	Antihypertensives
Dementia	Shock	Corticosteroids
Depression	Surgery	Low-potency antihistamines
Falls	Uncontrolled pain	Metoclopramide
History of delirium	Urinary or stool retention	NSAIDs
Malnutrition	Environmental exposures	Tricyclic antidepressants
Polypharmacy	Intensive care unit setting	Sedatives
Pressure ulcers	Sleep deprivation	
Sensory impairment		
Premorbid state		
Inactivity		
Poor functional status		
Social isolation		

혹은 일상생활수행능력 저하, 무호흡으로 인한 저산소증, 편측 무시와 시력 손상도 섬망을 유발할 수 있다.^{4,32}

3) 선별 진단 및 평가

섬망은 임상적으로 잘 인식되지 않거나 오진되는 경우가 많으며,³³ 뇌졸중 후 발생한 섬망의 경우 환자의 의식 수준, 실어증 유무와 운동기능의 변화로 인해 일반적으로 발생하는 내·외과적 질환에서의 섬망보다는 진단이 어렵다.³ 섬망을 선별하기 위한 도구로는 DRS (Delirium rating scale), CAM (Confusion assessment method), Organic brain syndrome scale, Memorial delirium assessment scale 등이 있으며 표준적인 진단 기준은 정신 장애 진단 및 통계 편람 제 5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5)과 국제 질병분류 제 10판(International Classification of Diseases, 10th Revision)에 의한다. 임상적으로는 DRS와 CAM이 많이 사용된다.³⁴

CAM은 민감도와 특이도가 높은 검사로, (1) 급성 발병 및 증상의 변동성, (2) 주의력 저하, (3) 비체계적 사고, (4) 의식수준의 변화 등 4가지 임상양상을 근거로 하여 섬망을 진단한다.³⁵ DRS는 10가지 항목으로 구성되어 있으며, 증상의 일과성, 지각장애, 환각의 종류, 망상, 정신 운동성 행동, 인지상태, 신체적 이상, 수면 주기 장애, 감정의 불안정성과 증상의 다양성을 평가하여 진단한다.³⁶ DRS를 수정한 Delirium rating scale-revised-98 (DRS-R-98)은 16가지 항목으로 구성되어 있으며 섬망의 중증도를 평가하기에 타당한 도구이다.³⁷ 그러나 이 같은 평가도구를 뇌졸중 환자에게 적용 시에는 뇌졸중 후 발생한 뇌부종에 의한 의식 소실을 섬망으로 오진하지 않도록 주의해야 하며 언어장애 또는 무시 증후군이 있는 경우 주의력이나 사고의 체계성이 저평가 될 수 있음도 고려해야 한다.³

섬망은 종종 다른 질환과 혼동되며, 특히 치매와 구분하는 것은 적절한 치료전략을 수립하기 위해 매우 중요하다.³ 뇌졸중 발병 전 인지기능의 저하는 뇌졸중 후 섬망

발생의 위험인자로 작용하며,²² 뇌졸중 급성기에 발생한 섬망은 장기적인 인지기능 저하와 관련이 있는 것으로 보고되었다.⁷ 의식 수준의 변화는 치매와 섬망을 구별하는 중요한 단서로써, 환자의 의식이 평소보다 과활성화되어 각성 혹은 초조를 보이는지 혹은 저활성화되어 무기력 혹은 무관심을 보이는지를 파악하는 것이 감별진단에 도움이 된다.³⁸ 또한 섬망은 치매와 달리 급성으로 발생하여 증상의 변동과 주의력이 결핍되어 있는 양상을 나타낸다 (Table 2). 이 외에도 섬망은 우울증, 정신병 장애와도 감별이 필요하다.^{39,40}

4) 예방 및 치료

(1) 예방

섬망의 발생빈도와 합병증을 감소시키는 가장 효과적인 치료법은 예방이다.⁴¹ 섬망의 발생 위험이 높은 환자를 초기에 선별하여 비약물적 중재를 시행하는 것이 권고되고 있는데, 뇌졸중은 질환 자체로 섬망의 발생 위험을 증가시키므로 원칙적으로 모든 뇌졸중 환자에서 섬망에 대한 선별검사는 기본적으로 시행할 필요가 있다. 이것은 의료진과 간병인, 가족을 교육하고, 지속적인 정보 제공을 통해 섬망에 대한 인식을 유지할 수 있게 하며, 섬망을 유발하고 악화시킬 수 있는 다양한 요인 중 의인성 요인을 제거하고 다각적인 접근을 시행하며, 발병 초기에 움직임을 유도하는 것을 포함한다. 또한, 환자가 안정적인 환경에서 병실생활을 유지하고 정상적인 수면주기를 회복할

Table 3. Intervention of Multiple Risk Factors for Prevention and Treatment of Delirium

Targeted Risk factors	Intervention
Cognitive impairment	Board with names of care-team members & day's schedule Provide consistency in health care (Limiting number of staff and minimizing turnover) Communication to reorient to surroundings Cognitively stimulating activities (word games, structured reminiscence, etc)
Sleep deprivation	At bedtime: warm drink, relaxation music Providing quiet environments Schedule adjustments
Immobility	Encourage ambulation or active range-of-motion exercise Proper positioning
Visual impairment	Visual aids and adaptive equipment
Hearing impairment	Portable amplifying devices, earwax disimpaction
Dehydration	Early recognition and volume repletion
Infection	Avoid unnecessary catheterization Assess for and treat
Pain	Continually assess and reevaluate Avoid as-needed orders

Table 2. Differential Diagnosis between Delirium and Dementia

	Delirium	Dementia
Consciousness	Decreased alertness or hyperalert, clouded	Alert
Orientation	Disorganized	Disoriented
Course	Fluctuating	Steady slow decline
Onset	Acute or subacute	Chronic
Attention	Impaired	Usually normal
Psychomotor	Agitated or lethargic	Usually normal
Hallucinations	Perceptual disturbances	Usually not present
Sleep-wake cycle	Abnormal	Usually normal
Speech	Slow, incoherent	Aphasic, anomic

수 있도록 하며, 보청기, 안경 등의 착용으로 청각 및 시각 문제를 보완하고, 수분섭취를 장려하여 탈수를 방지해야 한다(Table 3).⁸

약물은 섬망의 가장 흔한 원인 중 하나로 임상적으로는 거의 모든 약물이 섬망을 유발할 수 있다. 특히, 직접적으로 혹은 체내에서 대사되어 항콜린성 작용을 나타내는 약물들, 예를 들어 벤조디아제핀(benzodiazepine), 다이펜하이드라민(diphenhydramine), 도파민 작용제(dopamine agonist), 메페리딘(meperidine), 근육 및 신경이완제, 스코폴라민(scopolamine) 등이 섬망 발생의 위험도가 큰 것으로 보고되고 있다.³⁸ 이에, 환자의 약물 복용력을 확인하고 섬망을 유발할 수 있는 약물의 사용을 최소화하는 것이 예방에 도움이 된다.

(2) 치료

섬망의 적절한 치료를 위해서는 무엇보다도 정확한 과거력 청취와 신체검진을 시행하고, 소인적 요인 및 촉진적 요인을 파악하여 문제를 교정하고 예방하는 것이 우선되어야 한다. 혈액검사 등을 통해 감염, 전해질 불균형, 기저질환의 악화 등이 발생하는지 살피고, 투여중인 약물의 기전 및 약물간 상호작용을 확인하여 필요 시 투약을 중단하거나 용량을 감량해야 한다.⁴¹ 더불어 충분한 영양이 섭취될 수 있도록 하고, 적절한 자세를 유지하도록 하여 욕창이나 흡인 등의 섬망을 유발할 수 있는 합병증이 발생하지 않도록 유의한다.

환자가 심한 초조나 공격성을 보여 본인이나 타인에게 위해를 가할 위험이 있는 경우 물리적인 강박을 고려할 수 있으나 이는 오히려 증상을 악화시킬 수 있으며,⁴² 낙상의 위험을 줄이는 것과는 큰 관련이 없음을 유념해야 한다.^{43,44}

약물 치료에 대해서는 다양한 연구가 지속되고 있으나 효과에 대해서는 아직 이견이 많은 상태다.^{9,23} 가장 많이 사용되는 약물은 정형성 항정신병제인 할로페리돌(haloperidol)로 섬망의 기간을 감소시킬 수 있으나 고용량 사용시 부작용으로 추체외로 증상이 발생할 수 있어 주의를 요한다.⁴⁵ 비정형성 항정신병제(olanzapine, quetiapine, risperidone 및 aripiprazole)는 할로페리돌의 투약보다 안전하나, 진정 작용이 있고 심전도 검사에서 QTc기간의 연장이 발생할 수 있고 뇌졸중의 위험을 높인다는 보고가 있으므로 투약시 합병증에 대한 주의가 필요하다.⁴⁶ 이외에도 벤조디아제핀, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 등의 투약을 고려해 볼 수 있다.

결론

뇌졸중 후 섬망은 흔하게 발생하며 예후에 부정적인 영향을 끼치므로 뇌손상으로 인한 다른 증상과의 주의 깊은 감별이 필요하다. 섬망은 신경 전달물질의 불균형뿐만 아니라 다양한 기저질환 및 환경적 요인 등의 상호작용으로 발생하므로 뇌졸중 초기에 위험인자를 선별하여 예방하는 것이 섬망의 발생을 줄이는데 가장 효과적인 방법이다. 지속적이고 규칙적인 인지 평가와 비약물적 중재가 선행되어야 하며, 물리적 강박이나 항정신병 약제의 사용은 환자의 증상에 따라 선별적으로 적용하여야 한다.

References

- 1) Gustafson Y, Olsson T, Eriksson S, Asplund K, Bucht G. Acute confusional states (delirium) in stroke patients. *Cerebrovascular Diseases*. 1991;1:257-264
- 2) Langhorne P, Stott D, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor G, Murray G. Medical complications after stroke a multicenter study. *Stroke*. 2000;31:1223-1229
- 3) McManus J, Pathansali R, Stewart R, Macdonald A, Jackson S. Delirium post-stroke. *Age Ageing*. 2007;36:613-618
- 4) Caeiro L, Ferro JM, Albuquerque R, Figueira ML. Delirium in the first days of acute stroke. *Journal of neurology*. 2004;251:171-178
- 5) Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing*. 2006;35:350-364
- 6) McManus J, Pathansali R, Hassan H, Ouldred E, Cooper D, Stewart R, Macdonald A, Jackson S. The course of delirium in acute stroke. *Age Ageing*. 2009;38:385-389
- 7) van Rijsbergen MW, Oldenbeuving AW, Nieuwenhuis-Mark RE, Nys GM, Las SG, Roks G, de Kort PL. Delirium in acute stroke: a predictor of subsequent cognitive impairment? A two-year follow-up study. *J Neurol Sci*. 2011;306:138-142
- 8) Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM, Jr. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*. 1999;340:669-676
- 9) Clegg A, Siddiqi N, Heaven A, Young J, Holt R. Interventions for preventing delirium in older people in institutional long-term care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:Cd009537
- 10) Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive

- understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin.* 2008;24:789-856, ix
- 11) Trzepacz PT. Anticholinergic Model For Delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 1996;1:294-303
- 12) White S. The neuropathogenesis of delirium. *Reviews in Clinical Gerontology.* 2002;12:62-67
- 13) Karlsson I. Drugs that induce delirium. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 1999;10:412-415
- 14) Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Archives of internal medicine.* 2001;161:1099-1105
- 15) Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2000;5:132-148
- 16) Platt MM, Breitbart W, Smith M, Marotta R, Weisman H, Jacobsen PB. Efficacy of neuroleptics for hypoactive delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1994;6:66-67
- 17) Olsson T. Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and delirium. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 1999;10:345-349
- 18) Hsieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63:764-772
- 19) de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *Journal of psychosomatic research.* 2007;62:521-525
- 20) Adamis D, Lunn M, Martin FC, Treloar A, Gregson N, Hamilton G, Macdonald AJ. Cytokines and IGF-I in delirious and non-delirious acutely ill older medical inpatients. *Age and ageing.* 2009;38:326-332
- 21) Blass JP, Gibson GE. Cerebrometabolic aspects of delirium in relationship to dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 1999;10:335-338
- 22) Fong TG, Bogardus ST, Daftary A, Auerbach E, Blumenfeld H, Modur S, Leo-Summers L, Seibyl J, Inouye SK. Cerebral perfusion changes in older delirious patients using 99mTc HMPAO SPECT. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2006;61:1294-1299
- 23) Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet.* 2014;383:911-922
- 24) Henon H, Lebert F, Durieu I, Godefroy O, Lucas C, Pasquier F, Leys D. Confusional state in stroke relation to preexisting dementia, patient characteristics, and outcome. *Stroke.* 1999;30:773-779
- 25) Dunne J, Leedman P, Edis R. Inobvious stroke: a cause of delirium and dementia. *Australian and New Zealand journal of medicine.* 1986;16:771-778
- 26) Mesulam M-M. Large scale neurocognitive networks and distributed processing for attention. *Annals of neurology.* 1990;28
- 27) Vatsavayi V, Malhotra S, Franco K. Agitated delirium with posterior cerebral artery infarction. *The Journal of emergency medicine.* 2003;24:263-266
- 28) Verslegers W, De Deyn P, Saerens J, Marien P, Appel B, Pickut B, Lowenthal A. Slow progressive bilateral posterior artery infarction presenting as agitated delirium, complicated with Anton's syndrome. *European neurology.* 1991;31:216-219
- 29) Sheng AZ, Shen Q, Cordato D, Zhang YY, Chan Y, Kam D. Delirium within three days of stroke in a cohort of elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2006;54:1192-1198
- 30) Bogousslavsky J, Ferrazzini M, Regli F, Assal G, Tanabe H, Delaloye-Bischof A. Manic delirium and frontal-like syndrome with paramedian infarction of the right thalamus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1988;51:116-119
- 31) Boiten J, Lodder J. [An unusual sequela of a frequently occurring neurologic disorder: delirium caused by brain infarct]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde.* 1989;133:617-620
- 32) Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Gustafson Y. Sleep apnea, delirium, depressed mood, cognition, and ADL ability after stroke. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2001;49:391-397
- 33) Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med.* 1994;97:278-288
- 34) Carin-Levy G, Mead GE, Nicol K, Rush R, van Wijck F. Delirium in acute stroke: screening tools, incidence rates and predictors: a systematic review. *J Neurol.* 2012;259:1590-1599
- 35) Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method: a new method for detection of delirium. *Annals of internal medicine.* 1990;113:941-948
- 36) Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res.* 1988;23:89-97
- 37) Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Canary K, Norton J, Jimerson N.

- Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2001;13: 229-242
- 38) Flaherty JH. The evaluation and management of delirium among older persons. *Med Clin North Am*. 2011;95:555-577, xi
- 39) Marchington KL, Carrier L, Lawlor PG. Delirium masquerading as depression. *Palliative and Supportive Care*. 2012;10:59-62
- 40) Nicholas LM, Lindsey BA. Delirium presenting with symptoms of depression. *Psychosomatics*. 1995;36:471-479
- 41) Inouye SK. Delirium in older persons. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:1157-1165
- 42) Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *Jama*. 1996;275:852-857
- 43) Powell C, Mitchell-Pedersen L, Fingerote E, Edmund L. Freedom from restraint: consequences of reducing physical restraints in the management of the elderly. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 1989;141:561
- 44) Mion LC, Fogel J, Sandhu S, Palmer RM, Minnick AF, Cranston T, Bethoux F, Merkel C, Berkman CS, Leipzig R. Outcomes following physical restraint reduction programs in two acute care hospitals. *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*. 2001;27:605-618
- 45) Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:Cd005594
- 46) Oldenbeuving A, De Kort P, Jansen B, Roks G, Kappelle L. Delirium in acute stroke: a review. *International Journal of Stroke*. 2007; 2:270-275